

MARCELO PITOMBEIRA DE LACERDA

**INCIDÊNCIA DE MIOCARDIOPATIA
PÓS-QUIMIOTERAPIA POR LINFOMA NÃO-HODGKIN
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

MARCELO PITOMBEIRA DE LACERDA

**INCIDÊNCIA DE MIOCARDIOPATIA
PÓS-QUIMIOTERAPIA POR LINFOMA NÃO-HODGKIN
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
POLYDORO ERNANI DE SÃO TIAGO**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

Presidente do colegiado: Prof. Dr. Rogério Paulo Moritz

Professora Orientadora: Prof^a. Dra. Joanita Ângela Gonzaga Del Moral

Co-Orientador: Dr. Max Berenhauser Capella

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Joanita pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa, e pelo auxílio na confecção deste trabalho. Mais do que isso, por lições inesquecíveis sobre a vida, a medicina e a arte de se importar com o outro, independente de quem seja.

Agradeço ao Dr. Max Capella pela ajuda nos parâmetros ecocardiográficos e na avaliação cardiológica dos pacientes, e por se dispor a entrar no trabalho apesar do convite súbito. Desejo-lhe a melhor sorte em seu doutorado e que este trabalho lhe seja útil na pesquisa.

Meu muito obrigado também ao Dr. Antônio Carlos, epidemiologista do HU, que orientou a estatística do trabalho, com lições adicionais de estatística que recebi e pelas quais também agradeço.

Tenho certeza de que não estaria escrevendo estes agradecimentos sem o apoio que a minha família sempre me prestou. Ou pela insistência moderadamente discreta de minha mãe em abrir meus olhos à medicina. Ou por suas palavras de sabedoria. Ou pelas lições de vida de meu pai. Por abraços, ligações interurbanas, férias partilhadas, dificuldades que nos mudaram e nos moldaram. Dedico meu amor a vocês.

Dedico este trabalho a todas as pessoas que estiveram comigo nestes seis anos: colegas, mestres, pacientes, funcionários do hospital e da faculdade. Pessoas próximas ou distantes, de momentos numerosos ou pequenos que dividimos, mas cuja influência em meu trajeto é indissociável do destino que almejo.

Essencialmente, agradeço aos meus amigos por serem minha família em Florianópolis, minhas forças quando as dificuldades vinham e minhas risadas quando eu mais precisava. Levá-los-ei comigo a toda parte, e a toda parte irei apenas porque os levarei comigo. Amo cada um de vocês.

RESUMO

Objetivos: Verificar a incidência de Miocardiopatia Pós-Quimioterapia (MQT) por Linfoma Não-Hodgkin, a sobrevida global destes pacientes, a reversibilidade da MQT, o número de óbitos associados a ela e a variação em seus parâmetros diagnósticos, em pacientes atendidos no Hospital Polydoro Ernani de São Thiago - Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, descritivo e analítico. A partir da solicitação ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), houve análise dos prontuários de pacientes com o diagnóstico de LNH atendidos no HU-UFSC durante o período de 01 de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2007. Compuseram a amostra final 72 pacientes. As curvas de sobrevida foram obtidas por meio do método de Kaplan-Meier.

Resultados: A taxa de incidência de MQT foi de 0,03378 pessoas-ano, com uma incidência acumulada de 11,76%. Houve reversão em metade dos casos e quatro óbitos em pacientes com MQT, dois deles de causa cardíaca. A sobrevida média nos pacientes com MQT foi de 21,52 meses \pm 24,68 desvio padrão (DP), contra 61,73 meses \pm 33,36 DP dos pacientes submetidos a quimioterapia cardiotoxica mas sem desenvolvimento de MQT.

Conclusões: A incidência de MQT no HU-UFSC está dentro dos valores esperados na literatura, e sua ocorrência reduziu expressivamente a sobrevida nestes pacientes.

ABSTRACT

Purpose: Verify the incidence of Chemotherapy-induced Cardiomyopathy (CIC), the overall survival time, the reversibility of CIC, the mortality rate associated and the variation of its diagnostic criteria, in patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) admitted in the Polydoro Ernani de São Thiago Hospital - Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

Methods: This is an observational, longitudinal, retrospective, descriptive and analytic study. The medical charts from NHL patients seen at the institution from January 1th, 1998 through December 31st, 2007 were requested to medical archives service of the hospital. Seventy two patients were eligible. The survival time was plotted using the Kaplan-Meier method.

Results: The incidence rate of CIC was of 0,03378 persons-year, with a cumulative incidence of 11.76%. Reversion of CIC happened in half of the patients diagnosed, and four deaths occurred in patients with CIC, two of which due to cardiac causes. Mean survival in CIC patients was 21.52 months \pm 24.68 standard deviation (SD), whereas patients treated with cardiotoxic drugs without the occurrence of CIC had a mean survival of 61.73 months \pm 33.36 SD.

Conclusions: The incidence of CIC at the HU-UFSC is within the expected values, according to the literature review performed, and its occurrence had a major negative influence in the survival times for these patients.

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1 Grupos de quimioterápicos com cardiotoxicidade.....	2
Tabela 1 Incidências cumulativas de MQT	7
Tabela 2 Quimioterapia associada com MQT	8
Tabela 3 Tipos de QT e frequência encontrada	21
Tabela 4 Esquemas de QT utilizados pelos pacientes com MQT.....	25
Tabela 5 Frequência de uso de drogas cardiotoxícas.....	25
Tabela 6 Comparação entre parâmetros ecocardiográficos	27
Tabela 7 FEVE posterior e variação de FEVE.....	29
Figura 1 Média de idade na amostra.....	19
Figura 2 Média do índice de Charlson	20
Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida na amostra.....	20
Figura 4 Média da FEVE prévia à QT	22
Figura 5 Média da FEVE prévia à QT cardiotoxíca.....	23
Figura 6 Distribuição normal Q-Q da FEVE pós-QT cardiotoxíca.....	24
Figura 7 Normal Q-Q do intervalo entre o início da QT e o diagnóstico de MQT	26
Figura 8 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida para MQT.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIC	<i>Chemotherapy Induced Cardiomyopathy</i>
CID	Cadastro Internacional de Doenças
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DH	Doença de Hodgkin
DP	Desvio padrão
ECO	Ecocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HU-UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Tiago
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IPI	Índice Prognóstico Internacional
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
MALT	Tecido linfóide associado à mucosa
MQT	Miocardiopatia pós-quimioterapia
NHL	<i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Quimioterapia
RNA	Ácido Ribonucleico
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SD	<i>Standard Deviation</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO DA OMS PARA ONCO-HEMATOLOGIA (2008)...	37
ANEXO 2 - SISTEMA DE ESTADIAMENTO ANN-ARBOR	41
ANEXO 3 - ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (IPI).....	42
ANEXO 4 - ÍNDICE DE CHARLSON.....	43
ANEXO 5 - FICHA DE COLETA DE DADOS.....	44
ANEXO 6 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS.....	46
FICHA DE AVALIAÇÃO.....	47

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE ANEXOS	viii
SUMÁRIO	ix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Cardiotoxicidade em Quimioterápicos.....	1
1.2 Miocardiopatia pós-quimioterapia.....	4
1.3 Critérios Diagnósticos de MQT.....	5
1.4 Incidência de MQT.....	7
1.5 Fatores de Risco, Prevenção e Tratamento de MQT.....	8
1.6 Linfoma não-Hodgkin.....	10
1.7 Relevância deste estudo.....	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 MÉTODOS	14
3.1 Desenho.....	14
3.2 Local.....	14
3.3 Amostra.....	14
3.3.1 Critérios de exclusão.....	14
3.3.2 Evolução da amostra.....	15
3.4 Procedimentos.....	15
3.5 Medidas.....	16
3.5.1 Ecocardiografia e diagnóstico de MQT.....	16
3.5.2 Charlson.....	16

3.5.3	IPI.....	16
3.5.4	Estadiamento Ann-Arbor.....	16
3.5.5	Reversão de MQT.....	17
3.5.6	Sobrevida global.....	17
3.5.7	Óbito relacionado à MQT.....	17
3.6	Aspectos éticos.....	17
3.7	Análises estatísticas.....	18
4	RESULTADOS.....	19
4.1	Descrição da amostra.....	19
4.2	Características da amostra.....	19
4.3	Pacientes expostos a cardiotoxicidade.....	22
4.4	Pacientes com MQT.....	24
5	DISCUSSÃO.....	28
6	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
	NORMAS ADOTADAS.....	36
	ANEXOS.....	37
	FICHA DE AVALIAÇÃO.....	47

1 INTRODUÇÃO

A cardiotoxicidade de diversos agentes quimioterápicos é um desafio constante no tratamento farmacológico do câncer¹. Os efeitos destas drogas sobre a função cardíaca são diversos², variando desde distúrbios na condução elétrica, modificações na circulação coronária, miocardite, pericardite e disfunção contrátil severa, associada a insuficiência cardíaca grave e potencialmente fatal.

A disfunção contrátil severa, achado morfológico relativo à redução da capacidade sistólica, é o marco principal³ da miocardiopatia pós-quimioterapia (MQT); entidade clínica grave e de difícil reversibilidade, especialmente se tardiamente diagnosticada; e com grande redução de sobrevida nos pacientes acometidos, independentemente do estado pós-tratamento da enfermidade de base.

Este desfecho indesejado possui grande peso na escolha terapêutica¹⁻⁶, em especial pela grande eficácia anti-câncer de muitas das drogas relacionadas à cardiotoxicidade, com a necessidade de uma decisão clínica importante na determinação do tratamento, prevenção de efeitos cardiovasculares, detecção precoce de alterações e acompanhamento imediato e tardio da função cardíaca.

1.1 Cardiotoxicidade em Quimioterápicos

O tratamento do câncer pode gerar repercussões cardíacas por irradiação⁴, como na radioterapia mediastinal; ou pelo uso de quimioterápicos de diversas classes – vide **Quadro 1**.

As Antraciclinas, representadas principalmente pela Doxorubicina (ou Adriamicina), Daunorrubicina, Epirubicina e pela Mitoxantrona, esta com estrutura de Antraquinona, são apontadas como os principais agentes quimioterápicos relacionados à cardiotoxicidade¹⁻⁸, com maior risco nos compostos desenvolvidos inicialmente (Doxorrubicina e Daunorrubicina), em cujas pesquisas de segurança não havia a detecção de cardiotoxicidade pela reduzida concentração corporal testada⁴.

Quadro 1. Grupos de quimioterápicos, principais representantes e principais efeitos cardiotóxicos encontrados em cada grupo.

Grupo	Representantes	Manifestações
Antraciclinas	Doxorrubicina, Daunorrubicina, Mitoxantrona.	Arritmias, Isquemia Miocárdica, Miocardiopatia.
Alquilantes	Ciclofosfamida, Cisplatina.	Miocardiopatia Aguda.
Antimetabólitos	Fluoracil, Fludarabina, Citarabina.	Isquemia Miocárdica, Pericardite.
Anticorpos Monoclonais	Transtuzumab, Rituximab.	Miocardiopatia, Arritmias.
Inibidores da Topoisomerase	Etoposide	Infarto Agudo do Miocárdio
Modificadores de Resposta Biológica	Interferon Alfa, Interleucina-2	Isquemia Miocárdica, Arritmias; Miocardiopatia (Interferon-A).
Agentes de Diferenciação	Ácido Trans-Retinóico	Derrame Pericárdico, Isquemia Miocárdica.
Inibidores da Tirosina Quinase	Imatinib, Sorafenib, Sunitinib	Miocardiopatia
Inibidores de Proteasoma	Bortezomib	Miocardiopatia
Antibióticos com ação Antitumoral	Bleomicina, Mitomicina C	Pericardite e Isquemia Miocárdica (Bleom.); Miocardiopatia (Mit-C).
Agentes Antimicrotúbulo	Docetaxel	Miocardiopatia

O posterior uso mais agressivo destas drogas, que data da década de 1960, fez aparecer esta característica indesejável, e também a primeira e mais utilizada medida de prevenção de seus efeitos cardiotóxicos: a limitação da dose cumulativa da droga em função da superfície corporal^{3,4}.

Desde os primeiros estudos sobre este tema, definiu-se uma relação crescente entre a dose cumulativa e a incidência de miocardiopatia, inclusive com um limiar claro a partir do qual havia incidências proibitivas e grande letalidade. Esta relação é especialmente nítida para a doxorrubicina, para a qual se estipula, atualmente, doses cumulativas máximas^{3,4} de 450mg/m²; em oposição a indicações iniciais máximas⁵ de

550mg/m², reiteradas após a constatação de taxas subestimadas de incidência de miocardiopatia pós-quimioterapia nos estudos iniciais sobre o tema⁶.

A epirrubicina⁷ e a mitoxantrona⁸, assim como outras drogas desenvolvidas posteriormente, trazem em suas estruturas moleculares alterações que buscam, entre outros aspectos ligados ao tratamento do câncer, a diminuição de sua cardiotoxicidade. Entretanto, ainda há significativa relação entre elas e o acometimento cardíaco; e nem sempre a substituição pode ser feita sem prejuízo terapêutico⁹.

Enquanto a ação quimioterápica das Antraciclinas está diretamente relacionada a modificações estruturais e funcionais no Ácido Desoxirribonucleico (DNA), com fragmentação do DNA, inibição de Polimerases e diminuição da síntese de DNA, Ácido Ribonucleico (RNA) e proteínas; a fisiopatologia de sua cardiotoxicidade ainda é controversa, sendo que o estresse oxidativo pela formação de espécies reativas de oxigênio é a principal hipótese^{1,2,3}. Aventa-se também³ a influência da inibição de síntese protéica, da liberação de aminas vasoativas, de anormalidades mitocondriais, de alterações lisossomais e da modificação do transporte de cálcio.

O que é consensual entre as diferentes abordagens é a isenção do mecanismo de alterações de material genético como fator central da cardiotoxicidade^{1,2,3,10,12}, uma vez que os miócitos não possuem alta taxa de replicação, ao contrário das células neoplásicas que a terapia tem por alvo. Além disso, as antraciclinas tem ação quimioterápica citostática, ao passo que sua cardiotoxicidade gera lesão celular irreversível nos miócitos e células endoteliais. Os principais tipos de lesão implicados³ na perda de função contrátil são a perda de miofibrilas e a degeneração vacuolar.

Além das antraciclinas, outras classes de drogas empregadas no tratamento de neoplasias têm efeitos cardiotóxicos relatados, com destaque para Agentes Alquilantes, Anticorpos Monoclonais, Antimetabólitos, Inibidores de Topoisomerase, Modificadores de Resposta Biológica, entre outros¹³⁻¹⁶.

Os efeitos decorrentes da cardiotoxicidade destas outras classes de quimioterápicos são mais variáveis em termos de apresentações clínicas, reversibilidade, diagnóstico e prevenção. As manifestações encontradas muitas vezes não estão relacionadas à dose cumulativa¹⁴, formando um grupo heterogêneo de modificações que adicionam peculiaridades à terapia específica de cada tipo de câncer.

A fisiopatologia destas alterações, sua associação com os mecanismos terapêuticos e a forma exata de acometimento cardíaco são classe-específicas, com variações decorrentes das diferentes formas de ação e associações quimioterápicas.

1.2 Miocardiopatia pós-quimioterapia

A consequência mais grave da cardiotoxicidade dos agentes quimioterápicos é a Miocardiopatia pós-Quimioterapia (MQT), afecção comum a diversas classes e com grande influência em morbi-mortalidade de pacientes com câncer, seja ainda no curso de seu tratamento, seja tardiamente; quer com ou sem remissão da doença.

Com o intuito de definir adequadamente métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento, a cardiotoxicidade das drogas associadas à MQT é frequentemente classificada¹⁷ temporalmente, a partir da quimioterapia, em: Cardiotoxicidade Aguda, quando a ocorrência de alterações cardíacas se processa durante a administração ou imediatamente após a primeira dose da droga envolvida; Miocardiopatia de Instalação Precoce, que se refere ao diagnóstico de MQT durante a quimioterapia ou até um ano após; e Miocardiopatia de Instalação Tardia, quando o diagnóstico ocorre após um ano do fim da quimioterapia.

A primeira classe apresentada não especifica o tipo de alteração fisiopatológica^{18,19} encontrada, em função da variabilidade de possíveis acometimentos hiperagudos^{3,17}, entre eles arritmias, hipotensão, alterações de repolarização ventricular, miocardite, pericardite e falência do ventrículo esquerdo.

As três últimas formas citadas são clinicamente mais graves e extremamente raras, apesar de possuírem grande reversibilidade com a suspensão imediata da droga e tratamento específico. O comprometimento miocárdico nesta fase pode progredir para Miocardiopatia, apesar da interrupção do tratamento e estabilização inicial da função sistólica¹⁷. Entretanto, a grande maioria dos pacientes em que houve a manifestação de Miocardiopatia não teve qualquer alteração nesta fase inicial.

A Miocardiopatia de Instalação Precoce é um subgrupo de grande interesse por conter a maior parte dos pacientes acometidos por MQT, característica apontada desde os estudos iniciais^{5,20} sobre o tema.

Von Hoff e colaboradores, em 1977²⁰, determinaram que o aparecimento de sintomas ocorria em média 3 meses após o fim da QT, com uma mortalidade associada de 60%, em estudo sobre Daunorrubicina, e de 50%, em estudo sobre Doxorrubicina, em 1979⁵. Adicionalmente, pacientes com diagnóstico nas primeiras quatro semanas do término da QT possuíam prognóstico mais desfavorável, com sobrevida média de duas semanas. Esforços subsequentes para aprimorar o diagnóstico, prevenção e tratamento e reduzir doses-cumulativas têm por objetivo primordial melhorar estes índices³.

O surgimento de repercussões clínicas neste grupo de pacientes é um indicativo de lesão miocárdica avançada, e muitas vezes com menor chance de regressão ou mesmo de estabilização, comprometendo o papel da observação clínica isolada como ferramenta diagnóstica, e reiterando a necessidade de acompanhamento periódico da função miocárdica.

A Miocardiopatia de Instalação Tardia, subgrupo de especial interesse para a Oncologia Pediátrica, com o aparecimento de anormalidades de estrutura e função em até 65% dos pacientes^{21,22} e com caráter progressivo¹⁷, com um risco maior para o sexo feminino²² e uma associação, assim como na Instalação Precoce, com a dose cumulativa do quimioterápico.

1.3 Critérios Diagnósticos de MQT

A gravidade das alterações miocárdicas, o caráter progressivo e de difícil reversão em especial em casos mais avançados, e a grande letalidade encontrada na MQT são fatores que demandam um diagnóstico precoce, essencial para orientar a tomada de decisões no intuito de preservar da função miocárdica e manter tratamento adequando contra o câncer.

O diagnóstico de MQT envolve a detecção de uma queda na função sistólica do miocárdio em associação temporal com a quimioterapia cardiotóxica. A queda na função deve ser investigada de forma seriada e está centrada na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo²³.

Existem diversos protocolos para este acompanhamento, com particularidades em função do tipo de tratamento empregado, neoplasia, idade e outras características dos pacientes. Não existe um consenso na literatura sobre a melhor maneira de avaliar a

presença de MQT ou mesmo a expressão numérica da disfunção que caracterizaria o diagnóstico²⁴. Entretanto, existe pequena variação entre protocolos nos índices diagnósticos, e é comum a todos os estudos a imperatividade da análise seriada para a detecção precoce de MQT.

Em geral, o diagnóstico de MQT requer a caracterização de uma Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) em valores de Insuficiência Cardíaca – o que mais comumente é definido como abaixo de 50%³ ou 55% - em pacientes previamente dentro da normalidade. Outro critério diagnóstico corrente envolve a queda da FEVE acima da margem de erro – comumente 10%^{3,23} a 15%²³, intra e inter-observadores – após o início da QT. Usualmente ambos os critérios se sobrepõem, mas a utilização do segundo aumenta a possibilidade de se detectar precocemente efeitos cardiotóxicos da QT.

Dois exames de imagem são apontados na literatura para a análise da FEVE em pacientes sujeitos a cardiotoxicidade: a Ecocardiografia (ECO) e a Ventriculografia por Radioisótopo. Ambas têm uso corrente na análise da função sistólica do miocárdio, com a Ventriculografia sendo apontada como método mais sensível³, conquanto menos disponível internacionalmente e sobremaneira em nosso país, menos custo-efetiva²⁵ e com o inconveniente de expor o miocárdio a radiação.

Apesar de serem os métodos de escolha para detecção dos efeitos cardiotóxicos sobre o miocárdio, e de se anteciparem às manifestações clínicas, não são suficientemente precoces^{23,26} em todos os casos, com a necessidade de uma triagem mais efetiva para MQT. A associação de *stress*³ farmacológico em ambos os métodos e a utilização de outros parâmetros^{23,26} de avaliação – como *strain* miocárdico e *strain rate* - são opções para melhorar a capacidade diagnóstica da monitorização cardíaca, porém ainda sem a validação dos principais protocolos de rastreamento.

Outras abordagens possíveis de triagem são os marcadores de necrose miocárdica^{26,27} e os peptídeos natriuréticos^{26,28}, ambos com uso corrente na avaliação de síndrome coronariana e insuficiência cardíaca, respectivamente. Entretanto, ainda não há uma definição clara do valor destes marcadores na MQT, e outras abordagens laboratoriais estão em estudo para aumentar a capacidade diagnóstica dos métodos de imagem já utilizados.

O método com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de MQT é a biópsia endomiocárdica³, que, entretanto, é invasiva, menos disponível que os outros

métodos citados anteriormente e não possui o perfil de rastreamento que a MQT exige. O diagnóstico baseia-se no achado histológico da perda de miofibrilas, distensão do retículo sarcoplasmático e vacuolização citoplasmática, graduadas em uma escala que varia de 1 a 3 e que exhibe correlação linear com a perda de função sistólica observada nos exames de imagem.

1.4 Incidência de MQT

A incidência de Miocardiopatia pós-Quimioterapia (MQT) possui grandes variações na literatura, conforme exposto na **Tabela 1**. Esta variabilidade decorre da heterogenicidade dos estudos conduzidos a respeito, que diferem nos critérios diagnósticos para MQT: ora definindo-os apenas para fases tardias, como é o caso da insuficiência cardíaca com manifestações clínicas; ora valendo-se de alterações acima da margem de erro que, não necessariamente, terão evolução para MQT ou mesmo significam disfunção cardíaca.

Tabela 1. Incidências cumulativas de miocardiopatia pós-quimioterapia em função do quimioterápico utilizado, do parâmetro diagnóstico e da doença de base.

Estudo	Incidência	Diagnóstico	Doença	QT	n
Von Hoff, 1979 ⁵	2,2%	IC Sintomática	Várias Neoplasias	Doxorrubicina	4018
Scott, 2004 ²⁹	3,4%	FEVE <50%	Esclerose Múltipla	Mitoxantrona	110
Godoy, 1997 ³⁰	5%	IC Sintomática	Neoplasias Pediátricas	Antraciclinas	120
Huang, 2005 ³¹	5,8%	FEVE <50%	LNH	Pirarrubicina	392
Nousiainen, 2002 ³²	7%	IC Sintomática	DH	Doxorrubicina	30
Marty, 2006 ³³	11%	FEVE <50%	Câncer de Mama	Antraciclinas	79
Elbl, 2006 ³⁴	18%	> Margem Erro	DH	Doxorrubicina e Daunorrubicina	52
Elbl, 2006 ³⁵	23%	> Margem Erro	LNH	Doxorrubicina e Ciclofosfamida	47
Vicente, 2009 ³⁶	32,8%	> Margem Erro	Câncer de Mama	Transtuzumab	61

A análise da incidência acumulada realizada no artigo de revisão de Yeh, 2009³⁷, está exposta na **Tabela 2**.

Tabela 2. Quimioterapia associada com MQT, incidência acumulada e respectiva frequência de uso*.

Classe	Agentes Quimioterápicos	Incidência	Frequência
Antraciclinas	Doxorrubicina	3-26%	+++
	Epirubicina	0,9-3,3%	++
	Idarrubicina	5-18%	+
Alquilantes	Ciclofosfamida	7-28%	+++
	Ifosfamida	17%	+++
Antimetabólitos	Clofarabina	27%	+
Agentes Antimicrotúbulos	Docetaxel	2,3-8%	++
Anticorpos Monoclonais	Bevacizumab	1,7-3%	++
	Transtuzumab	2-28%	++
Inibidores de Proteasoma	Bortezomib	2-5%	++
Inibidores da Tirosina Quinase	Dasatinib	2-4%	++
	Imatinib	0,5-1,7%	+
	Lapatinib	1,5-2,2%	+
	Sunitinib	2,7-11%	+++

FONTE: Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 16;53(24):2231-47

*A frequência de uso foi determinada da seguinte forma: Gradua-se com +++ se a quantidade de doses por ano for superior a 5000; com ++ se estiver entre 1000 e 5000; e com + se for inferior a 1000.

1.5 Fatores de Risco, Prevenção e Tratamento de MQT

Os fatores de risco para o desenvolvimento de alterações secundárias à cardiotoxicidade dos quimioterápicos possuem particularidades associadas à cada

classe, determinando a necessidade de uma avaliação específica em função do tratamento empregado e da população exposta a ele.

O principal³ fator de risco para o desenvolvimento de MQT, quer de instalação precoce ou tardia, é a dose cumulativa da QT utilizada. Diversos estudos específicos tiveram por objetivo determinar a segurança^{1,4} ao longo do incremento da dose, e tem-se hoje parâmetros internacionalmente aceitos para orientação na composição e na escolha de esquemas de QT; e na sua suspensão ou alteração, preventivamente ou após o achado de disfunção miocárdica.

O uso concomitante ou sequencial de drogas cardiotoxícas é considerado fator de risco importante para o desenvolvimento de MQT, o que pode alterar a margem de segurança prevista para cada droga em função de sua cardiotoxicidade.

A presença de cardiopatia prévia é outro fator de risco amplamente reconhecido, e motivo adicional para a aferição inicial da função sistólica do paciente, quer para a troca de esquema de QT, quer para o acompanhamento de possíveis alterações ao longo do tratamento.

Existe ainda a associação de sexo feminino e idade, com a infância sendo um fator de risco estabelecido, o que não está claro para idosos. Outros fatores de risco envolvem irradiação mediastinal, doença hepática e hipertensão arterial sistêmica.

A prevenção dos efeitos cardiotoxícos possui implicações na escolha do esquema terapêutico, doses cumulativas máximas e na forma de administração⁴. As intervenções mais simples tem por princípio a limitação da dose cumulativa e a redução da velocidade de infusão; estratégias que, por outro lado, devem ser analisadas individualmente em função de possível detrimento da função quimioterápica.

Outras possíveis abordagens neste sentido envolvem alterações moleculares para reduzir a cardiotoxicidade dos compostos, como realizado entre as antraciclínicas, ainda sem o desenvolvimento de uma droga com significativa redução de efeitos cardíacos e ação terapêutica inalterada; e o uso de associações lipossomais, como a Doxorubicina peguilada.

Quanto a abordagens farmacológicas preventivas, drogas que atuam contra o remodelamento miocárdico – inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como o Captopril; e beta-bloqueadores, como o Carvedilol – se fazem úteis e tem embasamento em numerosos ensaios clínicos recentes^{38,39} sobre insuficiência cardíaca.

Em termos de abordagens específicas, o Dexrazoxano, quelante de ferro com propriedades antioxidantes, é um fármaco aprovado para uso associado a antraciclinas, apesar de seu efeito mielossupressor⁴⁰ e de questionamentos pendentes sobre o real benefício de seu uso³. Apesar de controvérsia recente⁴⁰, a princípio não exibe interferência nos efeitos quimioterápicos²⁶.

O tratamento da MQT é em geral similar a outras formas de insuficiência cardíaca, envolvendo fármacos que agem contra o remodelamento miocárdico e drogas que melhoram a contratilidade e diminuem os efeitos clínicos da disfunção miocárdica. Existem poucas condutas específicas, sendo a principal a suspensão das drogas cardiotóxicas. Outros tratamentos incluem tratamentos específicos para arritmias associadas e transplante cardíaco.

1.6 Linfoma não-Hodgkin

A quimioterapia é o tratamento de escolha para grande a quase totalidade das doenças onco-hematológicas, com particularidades em torno dos fármacos utilizados e suas associações, duração de esquemas e possíveis terapias não-farmacológicas. Entre estas doenças, é comum o uso de drogas que possuem cardiotoxicidade.

Tomando um segmento em especial, o tratamento dos Linfomas não-Hodgkin envolve quase que invariavelmente o uso de drogas cardiotóxicas, com grande frequência entre estas de Antraciclinas^{41,42}, a classe mais associada à MQT. Adicionalmente, é comum o uso prolongado de quimioterápicos e em doses cumulativas próximas às máximas⁴³ indicadas.

Linfomas são neoplasias sólidas com origem em transformações malignas de células linfóides⁴⁴. Classicamente, são subdivididos em duas categorias principais: Doença de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin (LNH).

A Doença de Hodgkin é uma entidade clínica descrita em 1832 por Thomas Hodgkin, com determinação histopatológica específica pouco mais de meio século mais tarde, caracterizada⁴⁵ pela presença da células de Reed-Sternberg em um microambiente majoritariamente composto por linfócitos, eosinófilos e histiócitos. Sua apresentação clínica é relativamente uniforme, a progressão da doença geralmente é previsível e

existe boa resposta ao tratamento quimioterápico e radioterápico; resultando em um prognóstico favorável dentro das neoplasias hematológicas.

Os Linfomas Não-Hodgkin, caracterizados inicialmente em função da ausência das características relacionadas à Doença de Hodgkin em uma neoplasia sólida de célula linfóide⁴⁶, representam um grupo heterogêneo de doenças que, a partir de estudos histopatológicos, imunofenotípicos e citogenéticos, são subclassificadas para a determinação específica de diagnóstico, prognóstico e melhores opções terapêuticas.

A Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para neoplasias dos tecidos linfóides e hematopoiéticos, que teve início em 1998⁴⁷ e última atualização em 2008⁴⁸, é uma ferramenta útil e de uso frequente para categorizar os LNH; e está contida no **Anexo I**, com as respectivas associações com a décima versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e sua versão oncológica (CID-O), além das topografias possíveis (CID-Topográfico)

Outra forma possível de agrupar os LNH é em função do curso clínico^{44,49} usual de cada subtipo, com três classes: Indolentes, Agressivos e Altamente Agressivos. Os LNH indolentes (ou de baixo-grau) geralmente são associados com uma sobrevida longa, mesmo se permanecerem sem tratamento ou se apresentarem resposta parcial a ele (remissão parcial); no entanto tendem a não ser curáveis por meio dos tratamentos convencionais. Entre os LNH do tipo indolente estão o linfoma folicular, o linfoma linfocítico, e o linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (Linfoma MALT).

As variações agressivas (de grau intermediário) e altamente agressivas (de alto-grau) são curáveis, mas rapidamente fatais se não tratadas ou não completamente responsivas à terapia. O Linfoma de Grandes Células B é o principal representante da classe dos linfomas agressivos. Entre os altamente agressivos, estão o Linfoma de Burkitt e o Linfoma-Leucemia Linfoblástica de precursor B.

O estadiamento dos LNH pode ser realizado pelo clássico sistema Ann-Arbor⁵⁰, desenvolvido originalmente para a Doença de Hodgkin e que, por diferenças clínicas entre as duas categorias, possui utilidade clínica limitada para LNH, entretanto com uso ainda corrente (**Anexo II**).

No intuito de avaliar melhor a evolução dos LNH, foi desenvolvido o Índice Prognóstico Internacional⁵¹ (IPI). Apesar de ter origem em pesquisas de LNH de grau intermediário (agressivos), possui capacidade superior ao sistema Ann-Arbor de

estratificar os pacientes com LNH, inclusive para baixo e alto graus, e é amplamente utilizado na prática clínica e em pesquisas médicas (**Anexo III**).

A presença de um estadiamento clínico mais avançado tem associação direta com o tipo de tratamento empregado, e em geral prediz a utilização de esquemas quimioterápicos mais agressivos, resultando em um aumento indireto no risco de eventos resultantes da cardiotoxicidade da QT.

De modo semelhante, a presença de comorbidades incide negativamente no quadro clínico do LNH, e, de modo geral, de qualquer neoplasia para a qual a quimioterapia seja empregada; com piora do prognóstico, limitações terapêuticas e maior susceptibilidade a efeitos adversos de quimioterápicos, conforme ocorre com a cardiotoxicidade.

O índice de Charlson⁵² é uma ferramenta útil para classificar comorbidades que possam alterar o risco de mortalidade associado, isoladamente, à doença de base. Tem seu valor ponderado em função do impacto calculado de cada comorbidade e da idade do paciente. É uma ferramenta mais simples que suas antecessoras e com semelhante utilidade; possui uso corrente em diversas áreas da medicina e está descrita no **Anexo IV**.

1.7 Relevância deste estudo

Este trabalho possui relevância clínica e científica pela escassez de estudos, especialmente no Brasil, que determinem a incidência de MQT ou estimem o impacto da morbi-mortalidade relacionada à ela nos pacientes que recebem drogas cardiotóxicas. É um esforço em busca do aprimoramento do diagnóstico, prevenção, tratamento da MQT e na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e fatores de risco relacionados a ela.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a taxa de incidência de Miocardiopatia pós-Quimioterapia (MQT) por Linfoma Não-Hodgkin (LNH) nos pacientes atendidos no HU-UFSC entre 01 janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2007.

2.2 Objetivos Específicos

Verificar:

1. Sobrevida nos pacientes que apresentaram MQT;
2. Reversibilidade da MQT com a terapia empregada e a suspensão da Quimioterapia (QT).
3. O tempo entre o início da QT e o diagnóstico de MQT; e entre o diagnóstico de MQT e sua reversão ou o óbito.
4. A variação da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) em pacientes que fizeram uso de drogas cardiotóxicas.
5. Variações morfológicas na Ecocardiografia em pacientes que fizeram uso de drogas cardiotóxicas.
6. A presença de alterações Ecocardiográficas prévias à QT em pacientes com LNH.
7. Tipos de QT com maior associação com MQT.
8. Presença de alterações Ecocardiográficas em pacientes submetidos à QT com drogas cardiotóxicas, mas sem o diagnóstico de MQT.

Comparar entre pacientes com LNH submetidos ou não à QT com drogas cardiotóxicas e em função da ocorrência de MQT:

1. Idade;
2. Sexo;
3. CID-10, CID-O e CID-Topográfico;
4. Índice de Charlson, Estádio Ann-Arbor e IPI;
5. Sobrevida global.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho

Estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, descritivo e analítico.

3.2 Local

Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU), da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis (UFSC).

3.3 Amostra

Selecionaram-se todos os pacientes atendidos no HU-UFSC com o diagnóstico de LNH no período compreendido entre 01 de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2007. Este critério inicial tornou elegíveis para participar deste estudo 114 pacientes. A estes foram aplicados os critérios de exclusão descritos abaixo.

3.3.1 Critérios de exclusão

- Idade menor que 15 anos;
- Acompanhamento médico do linfoma realizado fora do HU-UFSC;
- Prontuários não disponibilizados pelo SAME;
- Prontuários disponibilizados sem todos os volumes;
- Diagnóstico de LNH-B maduro do tipo Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), por se tratar de entidade com características particulares de prognóstico e terapia;
- Neoplasias sólidas de células plasmocitárias;
- Não-realização de Quimioterapia (QT) no HU-UFSC;
- A ausência do ECO realizado antes do início da QT no prontuário do paciente e nos arquivos do Setor de Cardiologia do HU-UFSC.

3.3.2 Evolução da Amostra

Dos 114 pacientes elegíveis, sete não tiveram seus prontuários disponibilizados pelo SAME, dois tiveram um ou mais volumes extraviados, quatro eram menores de 15 anos e dois tinham o diagnóstico de LNH-B maduro do tipo LLC.

Nove pacientes não fizeram acompanhamento médico no HU-UFSC e dez, apesar de terem sido acompanhados, não realizaram quimioterapia nesta instituição. No prontuário de oito pacientes submetidos à quimioterapia não constava a análise ecocardiográfica prévia. Não possuíram qualquer critério de exclusão 72 pacientes que, deste modo, compuseram a amostra final.

Todos os pacientes expostos a drogas cardiotóxicas as utilizaram abaixo dos limites de dose cumulativa previstos na literatura, e utilizaram os protocolos do serviço para prevenção e tratamento, quando aplicável, de MQT: Captopril, até 2004; Captopril associado a Carvedilol, após.

Todos os pacientes com diagnóstico de MQT tiveram a suspensão imediata de drogas cardiotóxicas e início de terapia específica para prevenir remodelamento miocárdico e, conforme necessário, diminuir manifestações clínicas de congestão e aumentar o débito cardíaco.

3.4 Procedimentos

A coleta de dados foi realizada no ano de 2008 pelo Grupo de Pesquisa em Hematologia do HU-UFSC, do qual o autor é integrante. As informações necessárias para este trabalho, descritas acima, foram acessadas através da análise dos prontuários, disponibilizados pelo SAME, através do sistema de pesquisa que o serviço disponibiliza e, adicionalmente, através do sistema de informática do hospital, em especial para exames laboratoriais e anátomo-patológicos. Todos os integrantes do grupo realizaram a coleta de dados na ficha padronizada de pesquisa desenvolvida pelo grupo (**Anexo V**).

Contataram-se todos os pacientes que não acessaram qualquer serviço do HU-UFSC por mais de um ano, por intermédio de ligação telefônica em março de 2009. Apenas quatro pacientes foram contatados dos dez com perda seguimento, com as

falhas no contato associadas à ausência de número de telefone no prontuário ou a mudança daquele sem sua atualização nos registros hospitalares.

3.5 Medidas

3.5.1: Ecocardiografia e Diagnóstico de MQT

Todos os exames foram realizados pela equipe de Ecocardiografia do Setor de Cardiologia do HU-UFSC, composta por quatro médicos especialistas; no aparelho Advanced Technologies Laboratory HDI 5000, à exceção dos exames anteriores a 1998, quando se utilizou o aparelho Interspect Apogee U3041. O diagnóstico de MQT foi determinado pela redução da FEVE em no mínimo 10% com valores absolutos inferiores a 50%, com o cálculo da FEVE realizado pelos método de Theicholtz.

Considerou-se como ECO prévio aquele realizado logo antes do início da quimioterapia e solicitado especificamente para esta função. Considerou-se como ECO posterior o mais tardio após o fim da quimioterapia, à exceção dos pacientes com reversão da MQT, para os quais vale o último valor antes de ter início a recuperação.

3.5.2 Charlson

O Índice de Comorbidades de Charlson⁵² foi utilizado, na íntegra de sua criação, para determinação da presença de comorbidades com possível alteração nos desfechos esperados na pesquisa.

3.5.3 IPI

O Índice Prognóstico Internacional⁵¹, ferramenta de uso corrente na determinação prognóstica em LNH, foi utilizado para determinar possíveis alterações clínicas onco-hematológicas em associação com os desfechos cardiológicos pós-quimioterápicos do estudo.

3.5.4 Estadiamento Ann-Arbor:

O sistema Ann-Arbor⁵⁰ de estadiamento, ferramenta clássica para Linfomas Hodgkin e Não-Hodgkin, foi utilizado como meio adicional e complementar ao IPI,

para análise de progressão de doença e prognóstico; tendo em mente, contudo, as suas limitações previamente descritas.

3.5.5 Reversão da MQT

Determinada quando, após o diagnóstico pelos critérios descritos acima, houve retorno dos parâmetros Ecocardiográficos a níveis de função adequada sistólica e diastólica, com melhora da FEVE e de parâmetros morfológicos, em especial as alterações difusas de contratilidade (Hipocinesia Difusa); em associação à terapia utilizada e à suspensão da QT.

3.5.6 Sobrevida global

Espaço de tempo definido entre a data do diagnóstico da doença e o óbito. Nos casos em que não ocorreu o óbito, os pacientes tiveram o tempo foi calculado até o dia 31 de dezembro de 2008.

3.5.7 Óbito relacionado à MQT

Óbitos cuja causa, de acordo com o Atestado de Óbito contido no prontuário, estava diretamente relacionada à Insuficiência Cardíaca, quer com possíveis comorbidades, quer isoladamente; e após o diagnóstico de MQT, conforme os critérios acima.

3.6 Aspectos éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisas com Seres Humanos da UFSC (número 224/2006), com modificações relacionadas aos procedimentos descritos acima em fevereiro de 2009, com subsequente aprovação da alteração do projeto (**Anexo VI**).

É parte do estudo “Perfil de Neoplasias Hematológicas” do Grupo de Pesquisa em Hematologia do HU-UFSC, que tem por interesse determinar a prevalência,

características clínicas, sociodemográficas e sobrevida dos pacientes com neoplasia hematológica atendidos nesta instituição.

3.7 Análise Estatística

Foi realizada no programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 17.0, de 23 de Agosto de 2008, para o sistema operacional *Windows*. Para a análise descritiva dos dados foram utilizadas frequências, porcentagens, médias, medianas, desvios padrão e normal Q-Q. Para a análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição da Amostra:

Dos 72 pacientes selecionados, nove não possuíam em seus registros hospitalares ECO após a última dose de quimioterápico, quer por extravio do exame; quer por não realização secundária a óbito, abandono do tratamento ou perda de seguimento previamente ao término esperado da quimioterapia.

Dos 63 pacientes submetidos à análise ecocardiográfica prévia e posteriormente à quimioterapia, doze não fizeram uso de drogas cardiotóxicas; cinco destes pela presença de doença cardíaca prévia, os demais pela escolha terapêutica mais adequada não envolver tais drogas.

4.2 Características da Amostra:

A idade média na amostra \pm Desvio Padrão (DP) ao diagnóstico foi de 52,11 anos \pm 16,04 e a mediana da idade foi de 51 anos; com idade mínima de 15 e máxima de 83 anos. Quanto à distribuição de gênero, houve 44 homens (61,1%) e 28 mulheres (38,9%).

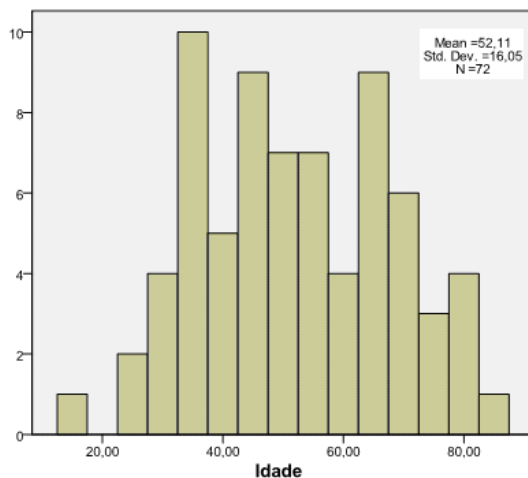
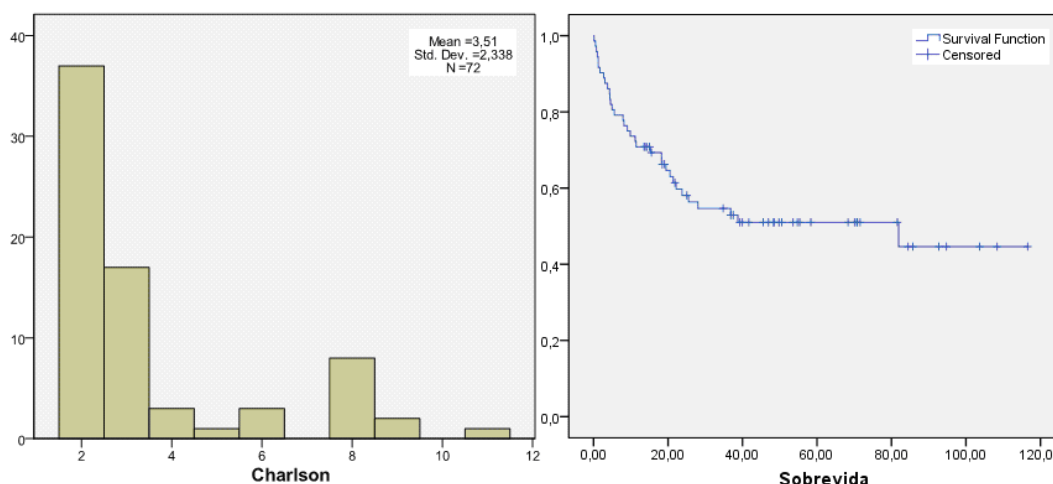


Figura 1. Média de idade na amostra.

O diagnóstico mais frequente foi o de Linfoma de Grandes Células-B (CID-10: C83.3; CID-Morfológico: M9680/3), com 32 casos (44,4%), seguido pelo Linfoma da Zona do Manto (C83.8 e M9673/3), com 10 casos (13,9%) e pelo Linfoma de Burkitt (C83.7 e M9687/3), com 8 casos (11,1%). O CID-Topográfico com maior frequência foi Linfonodo (C77), com 45 casos (62,5%), seguido por Estômago (C16; 9,7%) e Baço (C42.2; 8,3%).

O IPI de baixo risco foi encontrado em 25% dos pacientes; intermediário baixo em 27,8%; intermediário alto e alto risco em 23,6% cada (17 pacientes). O estadiamento Ann-Arbor mais encontrado na amostra foram o IVB (23 pacientes; 31,9%), e IVA (17; 23,6%). Os demais estadios variaram entre 4,2% e 11,1%.

O Índice de Charlson médio para a amostra foi de $3,51 \pm 2,338$ (DP). A sobrevida global na amostra foi de 59,13 meses $\pm 32,59$ (IC 95% com limite superior 66,79 meses e inferior 51,47).



Figuras 2 e 3. Média do índice de Charlson e Curva de Kaplan-Meier na amostra.

Os esquemas de quimioterapia utilizados estão listados na **Tabela 3**, em função da frequência encontrada. O número máximo de tipos de quimioterapia utilizados por paciente foi 4; a média por paciente foi de 1,55. Os esquemas que possuem cardiotoxicidade (em negrito) representaram 74,1% do total de quimioterapias, e foram utilizados em 59 pacientes (81,94%).

Tabela 3. Tipos de QT, frequência encontrada e representação percentual, com representação em negrito daqueles em que há droga(s) cardiotóxica(s).

Quimioterapia	Número de esquemas utilizados	Porcentagem do total
ACOB	1	0,9%
BFM-93	2	1,8%
C3	4	3,6%
CHOP	18	16,1%
CNOP	1	0,9%
CVP	10	8,9%
EPOCH	5	4,5%
ESHAP	5	4,5%
HIPER-CVAD	3	2,7%
LEUKERAN	8	7,1%
LEUSTATIN	2	1,8%
M-BACOD	8	7,1%
MINE	1	0,9%
POCE	5	4,5%
PROMACE/ CYTABOM	1	0,9%
PURINETOL + MTX	1	0,9%
R-CE	1	0,9%
R-CHOP	12	10,7%
R-CVP	4	3,6
R-ESHAP	3	2,7
R-HIPER-CVAD	2	1,8
RITUXIMAB	2	1,8
VACOP-B	12	10,7
VAD	1	0,9

A média da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) prévia à quimioterapia observada na amostra foi de $66,31\% \pm 10,54$ DP (IC 95% com limite superior 68,78% e inferior 63,83%). Quatro pacientes apresentaram FEVE abaixo (entre 25% e 45%) da normalidade e para nenhum deles foi indicado o uso de drogas cardiotoxícas; o que também foi aplicado a mais um paciente que, apesar de uma FEVE de 59%, havia sofrido um infarto agudo do miocárdio.

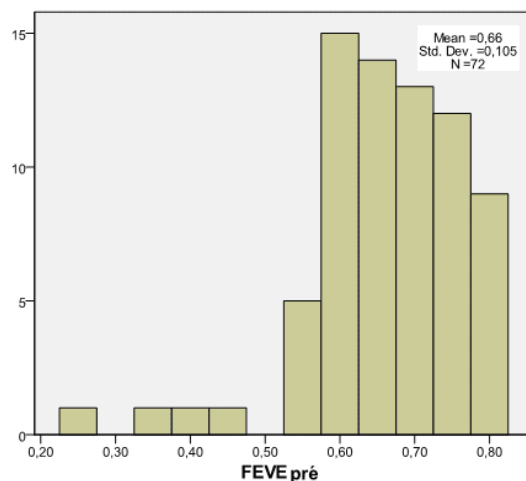


Figura 4. Média da FEVE prévia à QT.

A análise morfológica na ecocardiografia prévia foi “Normal” para 34 pacientes (47,22%); em 33 pacientes (45,83%) revelou pequenas alterações sem prejuízo de função, as mais comuns Insuficiência Mitral Leve (12 casos) e Alterações de Relaxamento de VE (7 casos). Em cinco pacientes, já determinados nos parâmetros anteriores deste estudo, houveram alterações significativas, entre elas Hipocinesia Difusa ++/4 (1 paciente) e Disfunção Sistólica e Diastólica Severa do VE (1 paciente).

4.3 Pacientes expostos a cardiotoxicidade.

Entre os 59 pacientes (81,94%) expostos a drogas cardiotoxícas, a média de idade foi de $49,32$ anos $\pm 15,23$ DP, com mediana de 48 anos; e a distribuição de gênero apontou 36 homens (61%) e 23 mulheres (39%). O diagnóstico mais frequente foi o de Linfoma de Grandes Células-B (26 casos; 44,1%) e o Charlson médio foi de $3,51 \pm 2,41$ DP.

O IPI mais frequente foi Intermediário Baixo (17 pacientes, 30,4%) e o estadió Ann-Arbor mais frequente foi o IVB (18 pacientes, 30,5%). A sobrevida média

encontrada foi de 57,73 meses \pm 33,74 DP (IC 95% com limite superior 66,52 e inferior 48,94). A média da FEVE prévia foi 68,56% \pm 7,54 DP (IC 95% com limite superior 70,53% e inferior 66,59%).

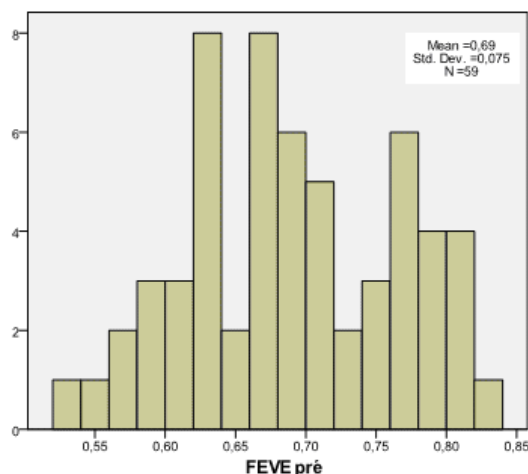


Figura 5. Média da FEVE prévia à QT cardiotoxica.

Dos 59 pacientes expostos à cardiotoxicidade, oito não possuíam em seu prontuário – assim como outros quatro não expostos – ecocardiograma posterior ao tratamento, por motivos já abordados anteriormente.

Para os 51 pacientes restantes, a média da FEVE posterior foi de 61,55% \pm 14,83 DP (IC 95% com limite superior 65,72% e inferior 57,38%). Houve seis casos em que a FEVE apresentou queda além do limite inferior da normalidade (50%), com diagnóstico de MQT (ver **item 4.4**).

Houve dez casos com queda além da margem de erro; seis deles descritos acima, com queda média de 40,17% \pm 11,21 DP; e quatro com média de 13% \pm 3,16% e sem redução para valores abaixo de 50%, sem manutenção do padrão de queda ou manifestações clínicas no seguimento, inviabilizando o diagnóstico de MQT.

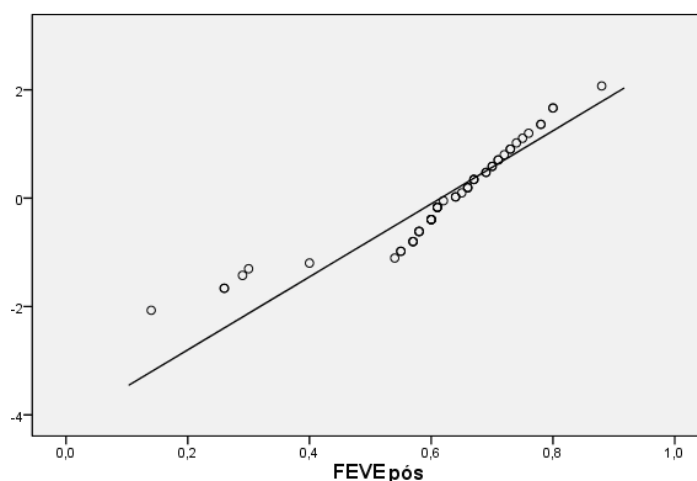


Figura 6. Distribuição normal Q-Q da FEVE pós-QT cardiotoxica.

Nos 45 pacientes que fizeram uso de quimioterapia cardiotoxica, mas não desenvolveram MQT, conforme exposto acima, a média da FEVE posterior foi de $66,09\% \pm 7,93$ DP (IC 95% com limite superior de 68,47% e inferior de 63,70%)

4.4 Pacientes com MQT

Seis pacientes entre os 51 que utilizaram quimioterápicos cardiotoxicos tiveram o diagnóstico de MQT, o que gera uma incidência acumulada de 11,76%. Em função do tempo de exposição à cardiotoxicidade, a taxa de incidência observada foi de 0,03378 pessoas-ano ou 0,00281 pessoas-mês.

A média de idade observada foi de $50,83$ anos $\pm 10,93$ DP, com uma mediana de 49,5 anos. Quanto ao gênero, havia três homens e três mulheres. Três pacientes tiveram diagnóstico de Linfoma de Grandes Células-B, dois de Linfoma de Burkitt e um de Linfoma de Zona Marginal Extranodal de Tipo MALT. O Estadio Ann-Arbor mais comum foi o IVB (cinco casos) e o IPI, Alto Risco (três casos). O Charlson médio foi de $3,33 \pm 2,33$ DP.

Foram utilizados 11 esquemas de quimioterapia entre os seis pacientes (média: 1,83) com o número máximo por paciente de três esquemas. A frequência de cada tipo encontra-se na **Tabela 4**. Um paciente fez uso, após o diagnóstico e MQT e suspensão da terapia inicial (CHOP), de um tipo de quimioterapia sem cardiotoxicidade (Leukeran), representado em negrito na tabela.

Tabela 4. Esquemas de QT utilizados pelos pacientes com MQT, em função da frequência e das drogas cardiotoxícas contidas.

QT	Frequência	%	Drogas Cardiotoxícas
CHOP	1	9,1%	Ciclofosfamida e Doxorrubicina
CNOP	1	9,1%	Ciclofosfamida e Mitoxantrona
HIPER-CVAD	1	9,1%	Ciclofosfamida e Doxorrubicina
LEUKERAN	1	9,1%	
MINE	1	9,1%	Mitoxantrona, Etoposide
R-CHOP	3	27,3%	Rituximab, Ciclofosfamida e Doxorrubicina
R-ESHAP	2	18,2%	Rituximab, Etoposide, Citarabina
VACOP-B	1	9,1%	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Etoposide e Bleomicina

Os seis pacientes com diagnósticos de MQT utilizaram, ao menos, duas drogas cardiotoxícas cada, de acordo com a análise dos tipos de quimioterapia no quadro acima. Os quimioterápicos mais utilizados, em função da frequência observada, encontram-se na **Tabela 5**.

Tabela 5. Frequência de uso de drogas cardiotoxícas nos esquemas de QT em pacientes com diagnóstico de MQT.

Droga Cardiotoxíca	Classe	Frequência
Ciclofosfamida	Alquilante	7
Doxorrubicina	Antraciclina	6
Rituximab	Anticorpo Monoclonal	5
Etoposide	Inibidor da Topoisomerase	3
Mitoxantrona	Antraciclina	2
Citarabina	Antimetabólito	1
Bleomicina	Antibióticos com ação Antitumoral	1

A FEVE prévia entre neste grupo foi, em média, de $67,67\% \pm 6,21$ DP (IC 95% com limite superior de 74,19% e inferior de 61,14%). Posteriormente, a média foi de $27,5\% \pm 8,38$ DP (IC 95% com limite superior de 36,3% e inferior de 18,7%). Quanto à morfologia, na análise prévia não havia alterações indicativas de disfunção significativa; na análise posterior, a Hipocinesia Difusa foi o achado mais comum, graduada na intensidade de +++/4 em quatro pacientes e ++++/4 em um paciente.

O tempo médio entre o início do uso de fármacos cardiotóxicos e o diagnóstico de MQT foi de $134,83$ dias $\pm 87,89$ DP; com o tempo mais curto observado de 45 dias e o mais longo de 253 dias. Todos os casos de MQT observados foram associados à cardiotoxicidade precoce, definida como instalação até um ano após a última dose do fármaco.

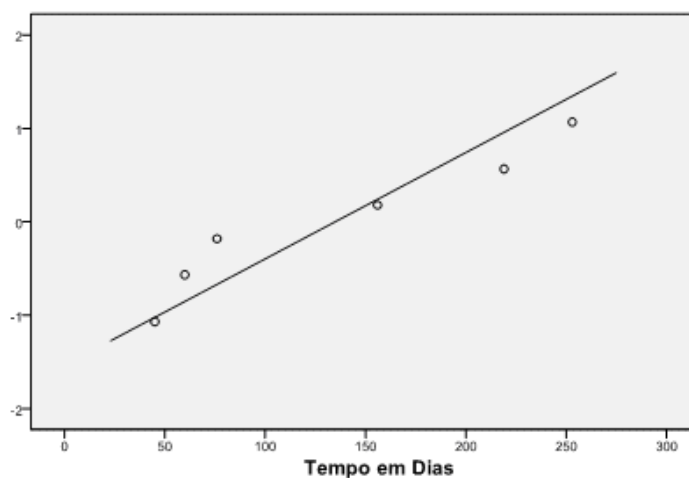


Figura 7. Normal Q-Q do intervalo entre o início da QT e o diagnóstico de MQT

Dos seis pacientes, três tiveram reversão da MQT com a suspensão da quimioterapia e tratamento específico. Os valores após a reversão, bem como um panorama das alterações previamente descritas se encontram na **Tabela 6**.

Tabela 6. Comparação entre parâmetros ecocardiográficos, reversão de MQT, mortalidade e associação óbito-MQT.

FEVE Prévia	FEVE Posterior	Reversão?	Óbito?	Óbito Relacionado?
77%	26%	Não	Sim	Sim
73%	29%	Não	Sim	Não
64%	14%	Não	Sim	Sim
62%	40%	Sim (61%)	Não	-
68%	26%	Sim (82%)	Sim	Não
62%	30%	Sim (54%)	Não	-

Quatro dos seis pacientes faleceram, dois por causas diretamente relacionadas à MQT, conforme atestado de óbito. Destes quatro óbitos, um ocorreu em paciente com reversão da MQT, mas não foi atribuído a causas cardíacas.

A sobrevida média entre os pacientes com MQT foi de 21,52 meses \pm 24,68 DP. A função de sobrevida pela curva de Kaplan-Meier está exposta no Gráfico abaixo. Comparativamente, a sobrevida média nos 45 pacientes expostos a drogas cardiotóxicas mas sem MQT foi de 61,73 meses \pm 33,36 DP,

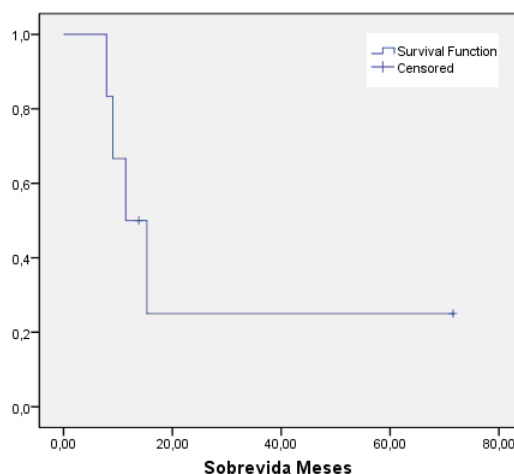


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida para MQT.

O tempo médio entre o diagnóstico de MQT e sua reversão foi de 24,66 dias \pm 13,61 DP. O tempo médio entre o diagnóstico de MQT e o óbito foi de 175 dias \pm 173,54 DP. Para os dois pacientes com óbito não relacionado à MQT, este intervalo de tempo foi de 302 e 346 dias; para os dois pacientes com óbito relacionado à MQT, 9 e 43 dias.

5 DISCUSSÃO

A incidência acumulada observada, de 11,76%, está em conformidade com os valores esperados, de acordo com a literatura internacional^{5,29-37}. Infelizmente, não é prática corrente o cálculo da taxa de incidência entre os trabalhos sobre este tema, o que influi negativamente na confiabilidade das incidências descritas, uma vez que o tempo de exposição à quimioterapia cardiotoxica e de acompanhamento posterior não é calculado.

A tendência moderna de utilizar critérios mais abrangentes para diagnóstico de MQT, como estratégia de detecção precoce dos efeitos cardiotoxicos de quimioterápicos, teve como efeito secundário o aumento da incidência acumulada, não necessariamente com a confirmação posterior de disfunção miocárdica^{23,32}. Este fato foi observado no presente estudo, pela detecção de dez pacientes com queda da FEVE além da margem de erro, quatro destes com valores mais discretos e sem o diagnóstico de MQT em criterioso seguimento ecocardiográfico. Os seis outros pacientes com queda além da margem de erro tiveram diagnóstico de MQT pela observação de valores de FEVE inferiores a 50%.

Esta análise define a FEVE inferior a 50% como o parâmetro mais específico para o diagnóstico de MQT e igualmente sensível, em comparação com a queda além da margem de erro. Este parâmetro, por sua vez, mostrou utilidade para determinar acompanhamento mais próximo e, a partir deste, suspensão ou não da quimioterapia e tratamento específico.

Outras abordagens para a detecção precoce, como a análise na dose cumulativa de 200mg/m² de Doxorrubicina³², o uso de diferentes parâmetros ecocardiográficos²³ ou testes bioquímicos^{27,28} podem ser úteis para a criação de critérios diagnósticos uniformes e confiáveis e, assim, taxas de incidência com maior homogeneidade e confiabilidade.

A sobrevida média nos pacientes com o diagnóstico de MQT foi de 21,52 meses, expressivamente menor que as observadas na amostra geral (59,13 meses \pm 32,59 DP) e nos pacientes com uso de drogas cardiotoxicas (57,73 meses \pm 33,74 DP). A sobrevida foi ainda menor nos pacientes que tiveram óbito com associação direta à MQT (dois

casos, com valores de 9 e 43 dias); o que corrobora o péssimo prognóstico atribuído à MQT.

O decréscimo médio entre a FEVE prévia e posterior à quimioterapia, nos pacientes com MQT, foi de $40,17\% \pm 11,25$ DP; bastante superior à margem de erro do exame. A média da FEVE posterior, calculada em $27,5\% \pm 8,38$ DP, tem correlação clínica com a presença de mortalidade cardiovascular nos pacientes observados, em especial para aqueles em que não houve a reversão da MQT, como mostra o resumo abaixo (**Tabela 7**).

Tabela 7. FEVE posterior, variação de FEVE prévia-posteior e sobrevida na amostra geral, em pacientes expostos a cardiotoxicidade e, nestes, em função do aparecimento ou não de MQT.

Grupo	FEVE Post	Variação	Sobrevida (meses)
Amostra Geral	$60,7\% \pm 14,92$ DP	4,92%	$59,13 \pm 32,59$ DP
Cardiotoxicidade	$61,55\% \pm 14,83$ DP	6,53%	$57,73 \pm 33,74$ DP
Cardiotoxicidade sem MQT	$66,09\% \pm 7,93$ DP	2,04%	$61,73 \pm 33,36$ DP
Cardiotoxicidade com MQT	$27,5\% \pm 8,38$ DP	40,17%	$21,52 \pm 24,68$ DP

Todos os casos de MQT foram observados no período precoce de cardiotoxicidade; definido até um ano após o fim da quimioterapia; e com uma distribuição relativamente homogênea neste período.

Apesar da maior frequência de uso de Ciclofosfamida (presente em 7 dos 11 esquemas de quimioterapia empregados nestes pacientes), uma análise criteriosa da cardiotoxicidade das drogas envolvidas aponta a Doxorubicina como principal fator para o desenvolvimento de MQT na amostra, com provável contribuição sinérgica dos outros quimioterápicos neste processo. Apenas um dos seis pacientes não fez uso de Doxorubicina, com MQT associada a Mitoxantrona em combinação com Ciclofosfamida. A média de tipos de quimioterapia por paciente foi maior no grupo que fez MQT em comparação com os que não fizeram: 1,83 contra 1,59.

A reversão da MQT é um parâmetro de difícil análise pela literatura, em virtude das variações nos critérios diagnósticos e de reversão, e grande variabilidade de

populações selecionadas nos estudos e de tempos de acompanhamento. Entretanto, a presença de dois óbitos relacionados à MQT em seis casos, mortalidade menor que a do clássico estudo de Von Hoff em 1979⁵, para Doxorubicina, que apontava 50%; é um indício de que os esforços para tratamento e reversão da MQT estão sendo eficientemente empregados.

É imperativo dizer que o número reduzido de casos de MQT limita as possibilidades de análise estatística aplicáveis a este grupo de pacientes, apesar do caráter homogêneo dos dados coletados. Entretanto, este número reduzido é secundário aos esforços de prevenção utilizados no serviço, em conformidade com as recomendações internacionais; e não difere da maioria dos estudos já apresentados sobre este tema, em especial daqueles que tiveram por base um tipo específico de neoplasia³¹⁻³⁶.

O perfil da amostra de pacientes revelou um predomínio masculino (61,1%); uma distribuição etária ampla, com média de 52,11 anos \pm 16,04 e mediana de 51 anos; e o Linfoma de Grandes Células-B como diagnóstico mais frequente (44,4%). Todas estas características estão em conformidade com a análise da literatura brasileira^{53,54} e internacional^{55,56}.

Um perfil semelhante ao descrito acima foi encontrado na análise isolada dos pacientes que fizeram uso de drogas cardiotoxícas. Quanto aos pacientes com MQT, houve um aumento na proporção de mulheres (50%), o que pode inferir um maior risco atribuído ao sexo feminino para o desenvolvimento de MQT, o que é previsto na literatura^{5,22,42}, mas que não pode ter confirmação estatística devido à dimensão da amostra (**Tabela 8**).

A FEVE pré-QT média dos três grupos teve valores semelhantes, com um desvio padrão maior na amostra geral pela presença de quatro pacientes com disfunção miocárdica, aos quais não se indicou o uso de drogas cardiotoxícas. A análise de alterações morfológicas prévias corrobora a assertiva acima. Não houve valores pré-QT inferiores à normalidade ou alterações morfológicas significativas no grupo exposto a estas drogas, e, por conseguinte, nos que fizeram MQT, e os prévios encontrados estão de acordo com a literatura^{5-7,32,33}.

Tabela 8. Distribuição de gênero, mediana de idade e média de FEVE prévia na amostra geral, nos expostos a cardiotoxicidade e naqueles com diagnóstico de MQT.

Grupo	Gênero (M:F)	Mediana de Idade	FEVE Prévia
Amostra Geral	61,1% : 38,9%	51 anos	66,31% \pm 10,54 DP
Cardiotoxicidade	61% : 39%	48 anos	68,56% \pm 7,54 DP
MQT	50% : 50%	49,5 anos	67,67% \pm 6,21 DP

Entre as quatro categorias do IPI, houve uma distribuição relativamente homogênea em todo o estudo, com um ligeiro predomínio do estadió intermediário baixo na amostra geral e nos pacientes expostos a cardiotoxicidade (27,8% e 30,4%, respectivamente), e do estadió de alto risco nos pacientes com MQT. O estadió Ann Arbor IVB predominou em todos os subgrupos analisados; um padrão homogêneo também aplicável ao índice de Charlson, que exibiu mínimas variações entre as diferentes análises.

Estas análises revelam um perfil uniforme entre os pacientes com diagnóstico de LNH, quer seja indicada a QT cardiotóxica ou não; ou ainda haja o desenvolvimento de MQT. Adicionalmente, não é possível afirmar, com os dados acima, que qualquer um dos fatores descritos (idade, sexo, cardiopatia prévia ou presença de comorbidades) tenha exercido influência no desenvolvimento de MQT ou nos desfechos observados.

6 CONCLUSÃO

- 1.A taxa de incidência de MQT na amostra foi de 0,03378 pessoas-ano.
- 2.A incidência acumulada foi de 11,76%, e é condizente com a literatura.
- 3.A MQT reduziu expressivamente a sobrevida dos pacientes com este diagnóstico, havendo sobrevida ainda menor para aqueles com óbito diretamente associado à MQT.
- 4.A reversão da MQT ocorreu em três dos seis casos observados.
- 5.O tempo médio entre o início da QT e o diagnóstico de MQT foi de 134,83 dias \pm 87,89 DP; O tempo médio entre o diagnóstico de MQT e a reversão foi de 24,66 dias \pm 13,61 DP, e entre o diagnóstico e o óbito foi de 175 dias \pm 173,54 DP.
- 6.A variação da FEVE nos pacientes submetidos a cardiotoxicidade foi de 6,53% \pm 14,20 DP. Naqueles com diagnóstico de MQT, foi de 40,17% \pm 11,25 DP.
- 7.Houve alterações morfológicas cardíacas em quatro pacientes com diagnóstico de LNH; nenhum destes foi submetido a quimioterapia cardiotóxica.
- 8.Apesar de quatro pacientes submetidos a QT cardiotóxica, mas sem o diagnóstico de MQT, apresentarem queda da FEVE superior à margem de erro (média de 13% \pm 3,16%), nenhum deles desenvolveu MQT no seguimento posterior.
- 9.Todos os pacientes com MQT usaram pelo menos duas drogas cardiotóxicas.
- 10.Cinco casos foram associados primariamente à Doxorrubicina, e um caso à Mitoxantrona.
- 11.Idade, sexo e presença de comorbidades não foram significativamente associados ao desenvolvimento de MQT.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yeh, ET, Tong, AT, Lenihan, DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109:3122.
2. Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):61-6.
3. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy From the Cardiotoxic Mechanisms to Management. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2007; 49(5):330-352.
4. Levitt, G. Review: Cardioprotection. *British Journal of Haematology* 1999; 106, 860-869.
5. Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710.
6. Swain, SM, Whaley, FS, Ewer, MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003; 97:2869.
7. Bi X, Deng Y, Zeng F, Zhu Y, Wu Y, Zhao C, Li C. Evaluation of epirubicin-induced cardiotoxicity by two-dimensional strain echocardiography in breast cancer patients. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2009;29(3):391-4.
8. Pattoneri P, Sozzi F, Pelà G, Montanari E, Moruzzi P, Borghetti A, et al. Assessment of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in patients with multiple sclerosis: a tissue Doppler echocardiographic analysis. *Echocardiography.* 2009;26(4):397-402.
9. Magnus B, Tomas A, Anders A, Eva O. CNOP (mitoxantrone) chemotherapy is inferior to CHOP (doxorubicin) in the treatment of patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma (meta-analysis). *Eur J Haematol.* 2008;80(6):477-82.
10. Li, T, Singal, PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000; 102:2105.
11. Kang, YG, Chen, Y, Yu, M, et al. Overexpression of metallothionein in the heart of transgenic mice suppresses doxorubicin toxicity. *J Clin Invest* 1997; 100:1501.
12. Elliott, P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006; 33:S2.
13. Bates, SE, Rosing, DR, Fojo, T, Piekarz, RL. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3871.
14. Floyd, JD, Nguyen, DT, Lobins, RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:7685.
15. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(9):1249-69
16. Gottdiener J, Appelbaum, F, Ferrans, V, et al. Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758.
17. Wouters A, Kremer L, Miller L, Herman E, Lipshultz S. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131:561–578
18. Isner, JM, Ferrans, VJ, Cohen, SR, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cardiol* 1983; 51:1167.
19. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104:2492.
20. Von Hoff, DD, Rozenzweig, M, Layard, M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62:220.
21. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New Eng J Med* 1991;324: 808–815.
22. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *New Eng J Med* 1995;332:1556–1738.

23. Eidem BW. Identification of Anthracycline Cardiotoxicity: Left Ventricular Ejection Fraction Is Not Enough. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008;21(12):1290-2.
24. Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 2008;42(1):99-104.
25. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 2001;28(4):2-7.
26. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazy N, Sawyer DB. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *Journal of Clinical Oncology* 2008;28(22):3777-84
27. Urbanova D, Urban L, Carter A, Maasova D, Mladosevicova B. Cardiac troponins--biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma*. 2006;53(3):183-90.
28. Urbanova D, Urban L, Danova K, Simkova I. Natriuretic peptides: biochemical markers of anthracycline cardiac toxicity? *Oncol Res*. 2008;17(2):51-8.
29. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379-96.
30. Godoy LY, Fukushige J, Igarashi H, Matsuzaki A, Ueda K. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Apr;39(2):188-93.
31. Huang HQ, Peng YL, Cai QQ, Lin XB, Li YH, et al. Long-term outcomes of 392 non-Hodgkin's lymphoma patients treated with pirarubicin based regimens. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2005 Oct;26(10):577-80.
32. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002 Jun 5;86(11):1697-700.
33. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V; Dexrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):614-22. Epub 2006 Jan 19.
34. Elbl L, Vasova I, Kral Z, Navratil M, Smardova L, Vorlicek J. Echocardiographic evaluation of early and chronic cardiotoxicity in adult patients treated for Hodgkin's disease with ABVD regimen. *Neoplasma*. 2006;53(1):62-6..
35. Elbl L, Vasova I, Tomaskova I, Jedlicka F, Navratil M, Pospisil Z, Vorlicek J. Cardiac function and cardiopulmonary performance in patients after treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Neoplasma* 2006;53(2):174-81.
36. Vicente C, Serrano N, Agustín MJ, Alonso V, Palomo P, Huarte R. Cardiotoxicity associated with trastuzumab in normal clinical practice. *Fam Hosp*. 2009 Jul 1;33(4):202-7.
37. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 16;53(24):2231-47.
38. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*. 2008 Mar 15;101(6):865-9. Epub 2008 Feb 21.
39. Klapholz M. Beta-blocker use for the stages of heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2009 Aug;84(8):718-29.
40. Horan GP, McMullin MF, McKeown PP. Anthracycline cardiotoxicity. *European Heart Journal* 2006;27:1137-1138
41. Visani G, Isidori A. Nonpegylated liposomal doxorubicin in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: where we stand. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Mar;9(3):357-63.
42. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3159-65.
43. Macpherson N, Belch A, Taylor M, Sutherland J, Czaykowski P, Connors J. Liposomal encapsulated doxorubicin (Caelyx) in the treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jul;47(7):1327-32.
44. Marcus R, Sweetenhan JW, Williams ME. *Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
45. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009 Mar-Apr;15(2):124-8.

46. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80(8):1087-97.
47. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of lymphomas: A work in progress. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S25-30.
48. Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
49. Marcelino, CRB. Verificação de sobrevida em pacientes com linfoma não-hodgkin atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Trabalho de Conclusão de Curso. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2009.
50. Smithers DW. *Cancer Res.* 1971 Nov;31(11):1869-70. No abstract available. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor).
51. Hermans J, Krol AD, van Groningen K, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Kramer MH, et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood.* 1995 Aug 15;86(4):1460-3.
52. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
53. Hallack Neto AE, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Chamone DAF. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2005;27:27-30.
54. Cecyn KZ, Oliveira JS, Alves AC, Silva MR, Kerbaui J. Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas. *Sao Paulo Med J* 2000;118(1):7-12.
55. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004;124(2):151-9.
56. Cronin-Fenton DP, Sharp L, Deady S, Comber H. Treatment and survival for non-Hodgkin's lymphoma: influence of histological subtype, age, and other factors in a population-based study (1999-2001). *Eur J Cancer* 2006;42(16):2786-93.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXO 1

CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA NEOPLASIAS DOS TECIDOS LINFÓIDES E HEMATOPOIÉTICOS (2008).

LINFOMA HODGKIN

M9650/3	Linfoma de Hodgkin SOE – clássico	C81.9
M9652/3	Linfoma de Hodgkin de celularidade mista SOE – clássico	C81.2
M9653/3	Linfoma de Hodgkin, de depleção linfocítica, SOE – clássico	C81.3
M9659/3	Linfoma de Hodgkin, com predominância linfocítica, nodular	C81.0
M9651/3	Linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos	C81.0
M9663/3	Doença de Hodgkin, esclerose nodular, SOE – clássico	C81.1

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

M9835/3	Leucemia linfoblástica aguda SOE de precursores B	C91.0
M9728/3	Linfoma maligno linfoblástico de células B precursoras	C83.5
M9823/3	Leucemia linfocítica crônica	C91.1
M9670/3	Linfoma maligno, linfócitos pequenos, SOE	C83.0
M9833/3	Leucemia prolinfocítica de células B	C91.3
M9671/3	Linfoma maligno, linfoplasmocítico	C83.8
M9671/3	Macroglobulinemia de Waldenstrom	C88.0
M9689/3	Linfoma da Zona Marginal Esplênico	C82.7
M9940/3	Leucemia "hairy cell"	C91.4
M9732/3	Mieloma múltiplo	C90.0
M9731/3	Plasmocitoma solitário do osso	C90.2
M9734/3	Plasmocitoma extraósseo	C90.2
M9699/3	Linfoma MALT de células B da Zona Marginal Extranodal	C83.1
M9699/3	Linfoma de células B da Zona Marginal Nodal	C83.2
M9690/3	Linfoma Folicular	C82.9
M9691/3	Linfoma Folicular Grau 1	C82.1
M9695/3	Linfoma Folicular Grau 2	C82.0
M9698/3	Linfoma Folicular Grau 3	C82.7
M9673/3	Linfoma da zona do Manto (difuso)	C83.8
M9673/3	Linfoma da Zona do Manto (nodular)	C82.7
M9680/3	Linfoma de grandes células B	C83.3
M9679/3	Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico)	C83.3
M9680/3	Linfoma de grandes células B intravascular	C83.3
M9678/3	Linfoma de Efusão Primário	C83.8
M9687/3	Linfoma de Burkitt SOE	C83.7
M9826/3	Leucemia de células de Burkitt	C91.7

PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS B DE POTENCIAL MALIGNO INCERTO

M9766/1	Granulomatose Linfomatóide	D47.7
M9970/1	Desordem Linfoproliferativa pós-transplante, polimórfica	D47.9
M9765/1	Gamopatia monoclonal de significado desconhecido	D47.2

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T E CÉLULAS NK

M9837/3	Leucemia linfoblástica aguda SOE de precursores T	C91.0
M9729/3	Linfoma maligno linfoblástico de células T precursoras	C83.5
M9727/3	Linfoma maligno linfoblástico de células NK blásticas	C83.5
M9834/3	Leucemia prolinfocítica de células T	C91.3
M9831/3	Leucemia de linfócitos grandes e granulares de células T	C91.1
M9948/3	Leucemia de células NK agressiva	C91.9
M9827/3	Leucemia /linfoma de células T adultas	C91.5
M9719/3	Linfomas de células T/NK extranodal tipo nasal	C84.4
M9717/3	Linfoma de células T tipo enteropatia	C83.0
M9816/3	Linfoma de células T Hepatoesplênico	C84.2
M9708/3	Linfoma de células T, periférico, semelhante a paniculite subcutânea	C84.4
M9700/3	Micose fungóide	C84.0
M9701/3	Doença de Sézary	C84.1
M9718/3	Linfoma de grandes células T anaplásico cutâneo primário	C84.5
M9702/3	Linfoma de células T periférico SOE	C84.4
M9705/3	Linfoma de células T Angioimunoblástico	C84.4
M9714/3	Linfoma de grandes células T anaplásico	C85.7

PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS T DE POTENCIAL MALIGNO INCERTO

M9718/1	Polipose linfomatosa	C83.8
---------	----------------------	-------

NEOPLASIAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS E HISTIOCÍTICAS

M9755/3	Sarcoma Histiocítico	C96.1
M9751/1	Histiocitose de células de Langerhans	C96.0
M9756/3	Sarcoma de células de Langerhans	C96.1
M9757/3	Sarcoma de célula dendrítica interdigitante	C96.7
M9757/1	Tumor de célula dendrítica interdigitante	C96.7
M9758/3	Sarcoma de célula dendrítica folicular	C96.7
M9758/1	Tumor de célula dendrítica folicular	C96.7
M9757/3	Sarcoma de célula dendrítica SOE	C96.7

MASTOCITOSE

M9741/1	Mastocitose cutânea, Mastocitose sistêmica indolente	C96.2
M9741/3	Mastocitose sistêmica com doença de células hematopoéticas clonais não-mastócitos	C96.2

M9741/3	Mastocitose sistêmica agressiva	C96.2
M9742/3	Leucemia de mastócitos	C94.3
M9740/3	Sarcoma de mastócitos	C96.2
M9740/1	Mastocitoma extracutâneo	D47.0
LEUCEMIAS MIELÓIDES AGUDAS		
M9896/3	Leucemia Mielóide Aguda com t(8;21)(q22;q22), (<i>AML1/ETO</i>)	C92.0
M9871/3	Leucemia Mielóide Aguda com inv(16)(p13q22) (<i>CBFβ/MYH11</i>)	C92.0
M9866/3	Leucemia promielocítica aguda (LMA com t(15;17)(q22;q12), (<i>PML/RARα</i>), variantes	C92.4
M9897/3	Leucemia Mielóide Aguda com 11q23 (<i>MLL</i>) anormalidades	C92.0
M9895/3	Leucemia Mielóide Aguda com displasia de múltiplas linhagens - com ou sem SMD prévia	C92.0
M9920/3	Leucemia Mielóide Aguda e SMD, relacionada a terapia alquilante, inibidor da topoisom.II	C91.9
M9872/3	Leucemia Mielóide Aguda Minimamente diferenciada	C92.0
M9873/3	Leucemia Mielóide Aguda sem Maturação	C92.0
M9874/3	Leucemia Mielóide Aguda com Maturação	C92.0
M9867/3	Leucemia mielomonocítica aguda	C92.5
M9891/3	Leucemia monoblástica e monocítica aguda	C93.0
M9840/3	Eritroleucemia e Leucemia eritróide aguda	C94.0
M9910/3	Leucemia megacarioblástica aguda	C94.2
M9870/3	Leucemia basofílica aguda	C92.-
M9931/3	Panmielose aguda com mielofibrose	C94.4
M9930/3	Sarcoma mielóide	C92.3
M9805/3	Leucemia Aguda de Linhagem ambígua	C92.9
NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS		
M9875/3	Leucemia mielóide crônica	C92.1
M9963/3	Leucemia neutrofílica crônica	C92.1
M9964/3	Leucemia eosinofílica crônica / síndrome hipereosinofílica	C92.1
M9950/3	Policitemia vera	D45
M9961/3	Mielofibrose crônica idiopática	D47.1
M9962/3	Trombocitemia essencial	D47.3
M9875/3	Neoplasia mieloproliferativa crônica SOE	D47.1
NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA / MIELODISPLÁSICA		
M9945/3	Leucemia mielomonocítica crônica	C92.7
M9876/3	Leucemia mielóide crônica atípica	C92.1
M9946/3	Leucemia mielomonocítica juvenil	C92.1
M9975/3	Doença mieloproliferativa / mielodisplásica SOE	D47.1
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS		

M9980/3	Anemia refratária	D46.4
M9982/3	Anemia refratária com sideroblastos	D46.1
M9985/3	Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens	D46.1
M9983/3	Anemia refratária com excesso de blastos	D46.2
	Síndrome mielodisplásica associada com anormalidade cromossômica	
M9986/3	isolada del(5q)	D46.9
M9989/3	Síndrome mielodisplásica SOE	D46.9

ANEXO 2

SISTEMA DE ESTADIAMENTO ANN-ARBOR.

Estádio	Extensão da doença
I	Comprometimento de uma única cadeia linfonodal ou um único sítio extranodal.
II	Comprometimento de duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma ou envolvimento localizado de sítio extranodal e de uma ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma.
III	Comprometimento de cadeias linfonodais dos dois lados do diafragma, o qual ainda pode ser acompanhado de comprometimento extranodal localizado e/ou do baço
IV	Comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais sítios extranodais (como fígado, pulmão, medula óssea e sistema nervoso central) com ou sem linfonomegalia associada.
+A	Adicionada ao número do estágio na ausência de sintomas B.
+B	Adicionada ao número do estágio na presença de sintomas B: -Perda inexplicável de mais de 10% do peso corporal total nos seis meses precedentes ao diagnóstico. -Febre inexplicável (>38° C) -Sudorese noturna.

ANEXO 3

ÍNDICE PROGNÓSTICO INTERNACIONAL (IPI).

Fatores prognósticos: A presença de cada um destes fatores vale um ponto
Idade > 60 anos
<i>Performance status</i> ≥ 2 (0, assintomático; 1, tem sintomas, mas trata no ambulatório; 2, permanece na cama menos que a metade do dia; 3, permanece na cama metade do dia ou mais; 4, paciente acamado e requer assistência nas atividades da vida diárias.)
Desidrogenase láctica (LDH) > normal
Estadio Ann Arbor III ou IV
Sítios extranodais

Categorias de risco do IPI.

Grupo de Risco	Valor do IPI
Baixo	0 ou 1
Intermediário Baixo	2
Intermediário Alto	3
Alto	4 ou 5

ANEXO 4

ÍNDICE DE CHARLSON

Peso	Condição Clínica
1	Infarto do miocárdio
	Insuficiência cardíaca congestiva
	Doença Vascular periférica
	Demência
	Doença cerebro-vascular
	Doença pulmonar crônica
	Doença tecido conjuntivo
	Diabetes leve, sem complicação
	Úlcera Péptica
2	Hemiplegia
	Doença renal severa ou moderada
	Diabetes com complicação
	Neoplasia, Leucemia, Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor sólido metastático
	SIDA

Correlação entre escore e taxa de mortalidade em um ano:

ESCORE	0	1 - 2	3 - 4	> 5
Taxa de Mortalidade em um ano	12%	26%	52%	85%

ANEXO 5

FICHA DE COLETA DE DADOS

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – UFSC – SERVIÇO DE HEMATOLOGIA

Data preenchimento / / **Excluído** ☐ não ☐ sim - Nunca fez tratamento para doença oncohematológica no HU ☐ não ☐ sim
Excluído por outro motivo:

Nome: **Registro:**

Idade: Data de nascimento: / / Sexo: Raça: Peso: Altura: SC:

G. Instrução: Naturalidade: Procedência:

Profissão: () Agricultor () Cabeleireiro () Eletricista () Outra

Recidiva: ☐ não ☐ sim **Data diagnóstico atual:** / /

Número de internações pela doença hematológica: **Data da primeira consulta:** / /

Data da última consulta: / / **COLETA HLA:** / / HLA Compatível ☐ não ☐ sim

Comorbidades: **Índice Charlson:**

Scores: IPI: R-IPI: FLPI: **ISS Mieloma múltiplo:** **IPSS SMD:**

Medicamentos em uso nos últimos 7 dias (só no estudo prospectivo)

Fumante ☐ não ☐ sim (..... cigar/dia anos; parou há anos) Drogas ilícitas ☐ não ☐ sim (Tipos: ☐ maconha ☐ cocaína inalada
☐ cocaína endovenosa ☐ crack ☐ outros; parou há anos)

Bebida alcoólica: ☐ não ☐ sim (..... dias/semana Tipos: ☐ vinho ☐ destilado ☐ cerveja; parou há anos)

Complicações clínicas durante o tratamento:

Infecção: ☐ não ☐ sim Local: **Agente etiológico (hemo/urocultura):**

Trombose: ☐ não ☐ sim Local: **Dor:** ☐ não ☐ sim Local: Percepção da dor (0-10):

Náusea: ☐ não ☐ sim **Vômito:** ☐ não ☐ sim **Hemorragia:** ☐ não ☐ sim Local:

Transfusão de sangue: ☐ não ☐ sim (CP: Pool: **Aferese plaq:** CH: CHIL: última transfusão: / /

Tempo de neutropenia (neutrófilos < 1000/mm³) em categorias: (A) até 7 dias (B) 8 – 14 dias (C) 15 – 21 dias (D) > 21 dias

Data do início da neutropenia: / / **Total** **dias** **Categoria (A, B, C ou D):** **QT:**

Data do início da neutropenia: / / **Total** **dias** **Categoria (A, B, C ou D):** **QT:**

PRIMEIRO DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO: **CID-10:** **Morfológico:**

Estádio: () IA () IB () IIA () IIB () IIIA () IIIB () IVA () IVB

Data início sintomas: **LDH elevado:** ☐ não ☐ sim **Sítio extranodal:** ☐ não ☐ sim

Sintomas B: () Não () Febre inexplicada > 38° C () Sudorese noturna () Perda de peso > 10%

Envolvimento de: SNC: ☐ não ☐ sim **Medula Óssea:** ☐ não ☐ sim **Esplenomegalia** ☐ não ☐ sim **Hepatomegalia:** ☐ não ☐ sim

Doença mediastinal: ☐ não ☐ sim **Doença Bulky:** ☐ não ☐ sim **Local:**

Linfonodos aumentados: ☐ não ☐ sim Cervical anterior ☐ E ☐ D: cm Cervical posterior ☐ E ☐ D: cm Axilar ☐ E ☐ D: cm

cm Inguinal ☐ E ☐ D: cm **Outros locais** (inclusive intra-abdominal): **Tamanho:** cm

..... / / HIV ☐ não ☐ sim HCV ☐ não ☐ sim HBsAg ☐ não ☐ sim AntiHBc ☐ não ☐ sim AntiHBs ☐ não ☐ sim

VDRL ☐ não ☐ sim HTLV ☐ não ☐ sim EBV ☐ não ☐ sim CMV ☐ não ☐ sim Toxo ☐ não ☐ sim

Quimioterapia primeira linha:

Data início: **Data término:** / /

Resposta terapêutica: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Quimioterapia segunda linha (se não tiver resposta à de primeira linha):

Data início tratamento: **Data término tratamento:** **Encaminhado:** ATMO() aloTMO()

Resposta terapêutica: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Anti-emese: Plasil ☐ não ☐ sim Dramin B6 DL ☐ não ☐ sim Ondazentron 08mg/dia ☐ não ☐ sim Ondazentron 16mg/dia ☐ não ☐ sim

Ondazentron 32mg/dia ☐ não ☐ sim Decadron 20mg ☐ não ☐ sim

Tempo de tratamento: dias; meses; anos **Duração da doença:** dias; meses; anos

Desistiu do tratamento: ☐ não ☐ sim Data: / / **Óbito:** ☐ não ☐ sim Data: / /

RECIDIVA MAIS RECENTE: Primeira recidiva () Segunda recidiva () Terceira recidiva () Quarta recidiva ()

OU SEGUNDO DIAGNÓSTICO:

DIAGNÓSTICO: **CID-10:** **Morfológico:**

Estádio: () IA () IB () IIA () IIB () IIIA () IIIB () IVA () IVB

Data início sintomas: **LDH elevado:** ☐ não ☐ sim **Sítio extranodal:** ☐ não ☐ sim

Sintomas B: () Não () Febre inexplicada > 38° C () Sudorese noturna () Perda de peso > 10%

Envolvimento de: SNC: ☐ não ☐ sim **Medula Óssea:** ☐ não ☐ sim **Esplenomegalia** ☐ não ☐ sim **Hepatomegalia:** ☐ não ☐ sim

Doença mediastinal: ☐ não ☐ sim **Doença Bulky:** ☐ não ☐ sim **Local:**

Linfonodos aumentados: ☐ não ☐ sim Cervical anterior ☐ E ☐ D: cm Cervical posterior ☐ E ☐ D: cm Axilar ☐ E ☐ D: cm

cm Inguinal ☐ E ☐ D: cm **Outros locais** (inclusive intra-abdominal): **Tamanho:** cm

..... / / HIV ☐ não ☐ sim HCV ☐ não ☐ sim HBsAg ☐ não ☐ sim AntiHBc ☐ não ☐ sim AntiHBs ☐ não ☐ sim

VDRL ☐ não ☐ sim HTLV ☐ não ☐ sim EBV ☐ não ☐ sim CMV ☐ não ☐ sim Toxo ☐ não ☐ sim

Quimioterapia primeira escolha:

Data início: **Data término:** / /

Resposta terapêutica: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Quimioterapia segunda escolha (se não tiver resposta à primeira):

Data início tratamento: **Data término tratamento:** **Encaminhado:** ATMO() aloTMO()

Resposta terapêutica: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Anti-emese: Plasil ☐ não ☐ sim Dramin B6 DL ☐ não ☐ sim Ondazentron 08mg/dia ☐ não ☐ sim Ondazentron 16mg/dia ☐ não ☐ sim

Ondazentron 32mg/dia ☐ não ☐ sim Decadron 20mg ☐ não ☐ sim

Tempo de tratamento: dias; meses; anos **Duração da doença:** dias; meses; anos

Desistiu do tratamento: ☐ não ☐ sim Data: / / **Óbito:** ☐ não ☐ sim Data: / /

EXAMES DO DIAGNÓSTICO MAIS RECENTE:**Imunofenotipagem (marcadores positivos):**

CD1a ☐ / CD3c ☐ / CD3s ☐ / CD4 ☐ / CD5 ☐ / CD7 ☐ / CD8 ☐ / CD9 ☐ / CD10 ☐ / CD11c ☐ / CD13 ☐ / CD14 ☐ / CD15 ☐
 CD16 ☐ / CD19 ☐ / CD20 ☐ / CD22 ☐ / CD23 ☐ / CD24 ☐ / CD25 ☐ / CD30 ☐ / CD33 ☐ / CD34 ☐ / CD38 ☐ / CD41 ☐ / CD43 ☐
 CD45 ☐ / CD59 ☐ / CD63 ☐ / CD65 ☐ / CD79a ☐ / CD79b ☐ / CD103 ☐ / CD138 ☐ / FMC7 ☐ / IgMc ☐ / IgMs ☐ / Bcl2 ☐ / Bcl6 ☐
 HLA-Dr ☐ / Tdt ☐ / Kappa ☐ / Lambda ☐ Outros marcadores positivos:

Marcadores negativos:

Conclusão:

Imunohistoquímica:**Data dos exames iniciais:**

Ht: % Hb: g/dl Leucócitos: /mm³ Neutrófilos: % /mm³ Eosino: %
 Linfócitos: % /mm³ Mono: % /mm³ Blastos: % /mm³ Plaquetas: /mm³
 TAP(RNI): TTPA (rel. D/N): TT (seg): AT-III: Fibrinogênio: Prot. T: g/dl Alb.: g/dl
 TGO: TGP: Creat.: mg/dl Glicemia: mg/dl LDH: B2microgl:
 VHS: ProtCR: IgG: IgA: IgM: IgE: Outros:
 MIELOGRAMA:
 ANATOMO PATOLÓGICO: (Material:)
 TC DE TÓRAX:
 TC DE ABDOMEN e Pelve:
 TC DE PESCOÇO:
 ECOCARDIOGRAMA: FE: %
 Miocardiopatia pós QT: ☐ não ☐ sim Reverteu a miocardiopatia com tratamento: ☐ não ☐ sim
 CITOGENÉTICA:
 FISH:
 OUTROS:

Resposta ao tratamento nas outras recidivas:

Recidiva nº: Quimioterapia: Data início: Data término:
 Resposta terapêutica: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Recidiva nº: Quimioterapia: Data início: Data término:
 Resposta terapêutica: () Resposta completa () Resposta parcial () Sem resposta

Morte: () durante internação pós-alta: () até 3 meses () até 6 meses () até 12 meses () > 12 meses Quantos anos:
 Data: Causa:

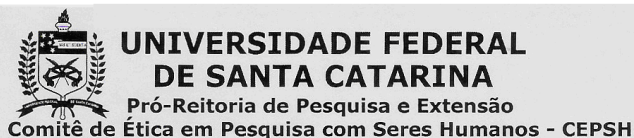
Outras informações:

.....

Nome do autor do preenchimento da ficha:

ANEXO 6

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS



Campus Prof. João David Ferreira Lima – CEP 88040-900
Trindade - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil | www.cep.ufsc.br / +55 (48) 3721-9206

PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº 224 /2006

I – IDENTIFICAÇÃO

Título do projeto: “Estudo sobre a prevalência, características clínicas sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com linfoma não-Hodgkin – B (LNH-B) no período de 1998-2005 no hospital universitário – UFSC”.

Área: Medicina

Pesquisador Responsável: Joanita Ângela Gonzaga Del Moral

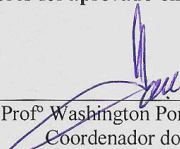
Pesquisador Principal: Mirella Rodrigues

Data da coleta dos dados: setembro a dezembro de 2006 (após a aprovação no CEP)

Instituição em que será realizado o estudo: Prontuário do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e/ou fichas de autorização para procedimento de alto risco (APAC) no serviço de quimioterapia do HU/UFSC.

Adendo - Solicita aprovação de adendo para continuação do estudo e a inclusão de uma pesquisadora, a acadêmica Carla Regina Bornhofen Marcelino. Somos de parecer pela aprovação do adendo.

Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado em reunião deste Comitê na data de 16 de fevereiro de 2009.


Prof.^o Washington Portela de Souza
Coordenador do CEPESH

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá aos seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____